



Evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 en Chile

Chile

05 de agosto 2022

ACRÓNIMOS

| | |
|------------|--|
| AAN | Amplificación de ácidos nucleicos |
| EV | Efectividad vacunal |
| IRAG | Infección respiratoria aguda grave |
| CDC | Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades |
| CNI | Centro Nacional de Influenza |
| COVID-19 | Enfermedad por coronavirus 2019 |
| IC95% | Intervalo de confianza a 95% |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OPS | Organización Panamericana de la Salud |
| OR | Odds ratio |
| PNI | Programa Nacional de Inmunizaciones |
| PCI | Prevención y control de la infección |
| RT-PCR | Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa |
| REVELAC-i | Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza |
| SARS-CoV-2 | Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 |

Informe elaborado y revisado por

María Fernanda Olivares Barraza, Encargado de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios,

Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile

Christian García Calavaro, jefe Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile.

Iván Ríos Orellana, jefe oficina de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles, Departamento de

Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile

Natalia Vergara Mallegas, estadístico, equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios,

Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile

Maria Paz Bertoglia, jefa de Departamento de Inmunizaciones, División de Prevención y Control de

Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile.

Iván Brstilo Cerda, profesional del Departamento de Inmunizaciones, División de Prevención y Control

de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile.

Marcela Avendaño, profesional del Departamento de Inmunizaciones, División de Prevención y Control

de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile

Rodrigo Fasce Pineda, jefe Subdepartamento de Enfermedades Virales, Departamento de Laboratorio

Biomédico, Instituto de Salud Pública de Chile

Paula Rodríguez Ferrari, Equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, Apoyo OPS para

Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile

Viviana Sotomayor Proschle, Equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, Departamento

de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile

En colaboración con el equipo REVELAC de la Organización Panamericana de la Salud

Francisco Nogareda Moreno

Unidad de Inmunización Integral de la Familia de la OPS – Washington DC

Alba María Roperó

Asesora Regional de la Unidad de Inmunización Integral de la Familia de la OPS – Washington DC

Paula Couto

Unidad de Vigilancia de Influenza de la OPS – Washington DC

Tabla de contenido

| | | |
|---------|--|----|
| 1. | ANTECEDENTES | 6 |
| 2. | OBJETIVOS | 7 |
| 2.1. | Objetivo principal | 7 |
| 2.2. | Objetivos secundarios..... | 8 |
| 3. | MÉTODOS..... | 9 |
| 3.1. | Diseño de la evaluación | 9 |
| 3.2. | Población de estudio | 9 |
| 3.3. | Período de evaluación | 10 |
| 3.4. | Variable de resultado..... | 10 |
| 3.5. | Definiciones..... | 10 |
| 3.5.1. | <i>Paciente hospitalizado</i> | 10 |
| 3.5.2. | <i>Paciente con IRAG</i> | 10 |
| 3.5.3. | <i>Paciente con IRAG confirmado con COVID-19 (casos)</i> | 11 |
| 3.5.4. | <i>Paciente con IRAG con test negativo para SARS-CoV-2 (controles)</i> | 11 |
| 3.6. | Criterios de inclusión | 11 |
| 3.7. | Criterios de exclusión..... | 11 |
| 3.8. | Reclutamiento de pacientes con IRAG..... | 12 |
| 3.9. | Diagnóstico de SARS-CoV-2 | 12 |
| 3.10. | Exposición (vacunación contra COVID-19)..... | 13 |
| 3.10.1. | <i>Definición del estado de vacunación</i> | 13 |
| 3.10.2. | <i>Vacunación contra COVID-19</i> | 13 |
| 3.11. | Análisis de datos | 13 |
| 4. | CONSIDERACIONES ÉTICAS | 14 |
| 5. | RESULTADOS..... | 15 |
| 5.1. | Análisis descriptivo | 15 |
| 5.2. | Características de los pacientes..... | 17 |
| 5.3. | Análisis de la efectividad..... | 21 |
| 5.3.1. | <i>Efectividad para todas las vacunas</i> | 24 |
| 5.3.2. | <i>Efectividad por grupos de edad</i> | 24 |
| 5.3.3. | <i>Efectividad por tipo de vacuna</i> | 25 |
| 5.3.4. | <i>Efectividad según variante genómica</i> | 26 |
| 5.4. | Evaluar la efectividad de acuerdo con el tiempo transcurrido entre última dosis de vacuna recibida y fecha de inicio de síntomas. | 27 |
| 5.4.1. | <i>Efectividad en vacunación reciente (menor a 90 días), no reciente (entre 90 y 180 días) y tardía (más de 180 días).</i> | 28 |
| 5.4.2. | <i>Disminución de la efectividad en función del tiempo y del estado vacunal.</i> | 29 |
| 5.5. | Comparación de la efectividad relativa de vacunación completa frente a la vacunación con un | |

refuerzo y con dos refuerzos30

6. DISCUSIÓN31

7. AUTORIA Y COLABORADORES33

8. AGRADECIMIENTOS33

9. REFERENCIAS34

1. ANTECEDENTES

La inmunización contra la COVID-19 se considera una intervención de salud pública esencial para controlar la epidemia junto con otras medidas sociales y de salud pública. Las vacunas contra la COVID-19 pueden desempeñar un papel clave en la reducción de la mortalidad, de la morbilidad severa debida a la COVID-19 y de la propagación de SARS-CoV-2. A julio 2022, 15 vacunas contra COVID-19 han sido autorizadas por agencias reguladoras para su uso en América Latina y el Caribe. Los 51 países y territorios de la Región han iniciado la vacunación*.

La evaluación de la efectividad de la vacuna en sus condiciones operativas de aplicación es fundamental para orientar las decisiones y evaluar el impacto del programa de inmunización en su conjunto. Los estudios post autorización (estudios en fase IV) son estudios observacionales que permiten responder a preguntas sobre la efectividad que no han sido respondidas en los ensayos clínicos tales como evaluar la efectividad de las vacunas cuando se aplica a grupos de vacunación, zonas geográficas o subgrupos de población diferentes a los utilizados en las fases de investigación clínica previas a la autorización. Los estudios de efectividad permiten evaluar la protección que confieren las vacunas para diferentes niveles de gravedad de la enfermedad, para diferentes intervalos entre las dosis, para la vacunación incompleta y para conocer la duración de la protección a largo plazo. Además, las evaluaciones de efectividad permiten entender los efectos de la vacuna para evitar infecciones, la modificación del cuadro clínico, produciendo cuadros de menor gravedad, o la reducción de la transmisibilidad.

La Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latino América y el Caribe – influenza y COVID-19 (REVELAC-i)[†] de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) tiene como objetivo evaluar la efectividad de las vacunas contra influenza y para COVID-19 a través de la red centinela de vigilancia de infecciones respiratorias agudas grave (IRAG). Chile, junto con otros países, ha venido participando en las evaluaciones de efectividad y contribuyendo con sus datos a obtener estimados regionales. En Chile a través del Departamento de Epidemiología y Departamento de Inmunizaciones del Ministerio de Salud de Chile, se ha desarrollado y adaptado un protocolo nacional para poder evaluar y monitorear la efectividad de las vacunas contra COVID-19 siguiendo la metodología propuesta en el proyecto REVELAC.

* https://ais.paho.org/imm/IM_DosisAdmin-Vacunacion.asp

† <https://www.paho.org/es/red-para-evaluacion-efectividad-vacuna-latino-america-caribe-influenza-revelac-i>

En Chile, la vacunación contra COVID-19 inició el 24 diciembre 2020 en personal de salud, residentes y funcionarios ELEM y SENAME, siguiendo el 3 de febrero 2021 en población general comenzando con los mayoresde 85 años. En Chile se han autorizado un total de 7 vacunas para el uso de emergencia por el Instituto de Salud Pública de Chile:

| Vacuna | Laboratorio | Fecha de autorización |
|---------------------------|--|-----------------------|
| BNT162b2 | Pfizer-BioNTech | 16-12-2020 |
| CoronaVac | Sinovac | 21-01-2021 |
| AZD1222 | Oxford-AstraZeneca | 27-01-2021 |
| Ad5-nCoV | CanSino | 07-04-2021 |
| Ad26.COVS | Janssen (Johnson & Johnson) | 10-06-2021 |
| GAM-COVID-VAC (Sputnik V) | Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya | 21-07-2021 |
| Spikevax | Moderna | 02-02-2022 |

Fuente: Instituto de Salud Pública de Chile. Vacunas Covid-19. Disponible en <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/vacunas-covid-19/>

Los grupos prioritarios de vacunación están definidos según el Plan Nacional de Vacunación contra COVID-19 en Chile, disponible en <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informacion-tecnica-vacunas-covid-19/>

Este informe presenta los resultados obtenidos de la evaluación de la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en Chile utilizando la red de vigilancia centinela de Infecciones Respiratorias Agudas Graves (IRAG). Los resultados que se presentan en este informe provienen de los datos proporcionados por esta red desde el 1° de enero del 2021 al 20 de julio del 2022.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Estimar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 en prevenir IRAG por SARS-CoV-2 (confirmado en laboratorio) en pacientes hospitalizados en hospitales centinela de la vigilancia de IRAG en Chile.

2.2. Objetivos secundarios

- Estimar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 (total y por tipo de vacuna) en prevenir IRAG por SARS-CoV-2 (confirmado en laboratorio) en pacientes hospitalizados en centros centinela de la vigilancia de IRAG en Chile.

Se obtuvieron estimados de efectividad de las vacunas según:

- Estado de vacunación (vacunación parcial, al menos una dosis sin refuerzo, vacunación completa sin refuerzo, vacunación completa con un refuerzo y vacunación completa con dos refuerzos).
 - Grupo de edad (menores de 40 años, 40 a 59 años, 60 a 79 años y mayores de 80 años).
 - Tipo de vacuna (Sinovac, Pfizer y AstraZeneca).
 - Variante predominante de SARS-CoV-2 (Lambda y Gamma entre la semana epidemiológica 1 a la 35, Delta entre la semana 36 a la 52 del año 2021 y Ómicron entre semana 1 a 28 del año 2022).
- Evaluar la efectividad de las vacunas contra la COVID-19 de acuerdo con el tiempo transcurrido entre la última dosis de vacuna recibida y la fecha de inicio de síntomas.
 - Tiempo entre última dosis e inicio de síntomas: vacunación reciente (menor a 90 días), vacunación no reciente (entre 90 y 180 días) y vacunación tardía (más de 180 días).
 - Disminución de la efectividad en función del tiempo tras la vacunación y de acuerdo con el estado vacunal.
 - Comparar la efectividad relativa de vacunación completa frente a la vacunación con un refuerzo y vacunación con un refuerzo frente a dos refuerzos.

3. MÉTODOS

3.1. Diseño de la evaluación

Estudio observacional de casos y controles de prueba negativa (*test-negative design*) en la red de hospitales centinela para la vigilancia de IRAG.

Los centros centinela que participaron en la evaluación fueron:

1. Hospital Dr. Ernesto Torres Galdámez (Iquique)
2. Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)
3. Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)
4. Hospital Militar de Santiago (Santiago)
5. Hospital San Juan de Dios (Santiago)
6. Hospital de Puerto Montt
7. Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Magallanes)
8. Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)
9. Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)

Se agregaron los datos aportados por cada hospital centinela para obtener estimaciones a nivel nacional y estratificados según los objetivos definidos. Los datos de Chile serán compartidos con la OPS para realizar análisis y obtener estimados de efectividad regional dentro del marco del proyecto REVELAC.

3.2. Población de estudio

Cualquier individuo elegible para la vacunación y que no presenta ninguna contraindicación para la vacunación contra la COVID-19 y es hospitalizado por IRAG en un hospital o servicio de la red de hospitales centinela para la vigilancia de IRAG.

‡ <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>

3.3. Período de evaluación

El periodo de evaluación comprende desde enero de 2021 hasta el 20 de julio de 2022. El reclutamiento de los pacientes IRAG para la evaluación de la efectividad se inició a partir del comienzo de la vacunación contra la COVID-19. Se incluyeron en la evaluación los pacientes hospitalizados por IRAG, de acuerdo con fecha de inicio de síntomas, en los que la vacunación contra COVID-19 se había iniciado en el momento de la hospitalización.

3.4. Variable de resultado

Pacientes hospitalizados con IRAG con una prueba molecular RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 en el momento de la admisión o en los 14 días previos a la hospitalización.

3.5. Definiciones

3.5.1. *Paciente hospitalizado*

Paciente hospitalizado con IRAG en alguno de los nueve centros centinela participantes. Se considera hospitalización a una estancia hospitalaria mínima de 24 horas.

3.5.2. *Paciente con IRAG*

Un paciente con IRAG se definirá como una persona que haya presentado todos los siguientes criterios [2]:

- Historia de fiebre o medida de $\geq 38^{\circ}\text{C}$,
- Y con tos,
- Y que requiera hospitalización

3.5.3. *Paciente con IRAG confirmado con COVID-19 (casos)*

Un caso confirmado de COVID-19 se define como un paciente que cumple con la definición de caso de IRAG y que presenta una muestra respiratoria con resultado positivo para SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en el momento de la admisión. También se considerarán como casos, los pacientes hospitalizados con IRAG que tuvieron una prueba positiva mediante RT-PCR en los 14 días previos a la hospitalización.

Se excluyeron del análisis los pacientes IRAG con un resultado positivo para SARS-CoV-2 previo al inicio de los síntomas.

3.5.4. *Paciente con IRAG con test negativo para SARS-CoV-2 (controles)*

Un control se define como un paciente que cumple con la definición de caso de IRAG que presenta una muestra respiratoria con resultado negativo para SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en momento de la admisión. Los controles no deben haber tenido un resultado positivo para SARS-CoV-2 en los 14 días previos a la hospitalización.

Un control puede haber presentado una muestra positiva para otros virus respiratorios.

Sólo fueron considerados los casos y controles en los que se les tomó una muestra respiratoria en los 10 días tras el inicio de los primeros síntomas (ver protocolo nacional REVELAC Chile).

3.6. Criterios de inclusión

Un paciente con IRAG es elegible para la evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 si:

- Cumple con la definición de caso de IRAG (ver [apartado 3.5.2.](#))
- Ha sido hospitalizado durante al menos 24 horas en alguno de los hospitales participantes
- El paciente es elegible para la vacunación y la vacunación ha comenzado en el grupo o subgrupo al que pertenece el paciente
- Se le tomó una muestra respiratoria en el marco de la vigilancia de IRAG y la muestra se tomó con un máximo de 10 días tras el inicio de síntomas
- Se tomó la muestra con un máximo de 10 días tras el inicio de síntomas

3.7. Criterios de exclusión

Un paciente será excluido de la evaluación de la efectividad de la vacuna contra la COVID-19 si:

- Tiene una contraindicación para recibir la vacuna contra la COVID-19 o tiene una contraindicación o dificultad para la toma de muestra respiratoria

- Ha tenido una hospitalización en los 14 días previos a su ingreso por IRAG, incluido los traslados hospitalarios
- El paciente ha iniciado síntomas después de haber sido hospitalizado
- No se puede determinar su estado de vacunación

3.8. Reclutamiento de pacientes con IRAG

Los pacientes con IRAG fueron identificados de forma retrospectiva a través de los registros de la vigilancia centinela. Además, se realizó una búsqueda activa diaria de pacientes admitidos con síntomas respiratorios en las unidades y servicios participantes para identificar los pacientes que cumplían con la definición de caso de IRAG y que fueran elegibles para la evaluación según los criterios de inclusión y exclusión.

Solo se consideraron para la evaluación los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y no cumplían con ningún criterio de exclusión.

Para cada paciente con IRAG incluido en la evaluación, se recolectó información de las características del paciente, datos clínicos, datos de laboratorio y antecedentes de vacunación basándose en las variables de las fichas nacionales de vigilancia de IRAG.

3.9. Diagnóstico de SARS-CoV-2

Las muestras de pacientes con IRAG se analizaron como parte de la vigilancia de IRAG mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (RT-PCR). No se consideraron las pruebas realizadas mediante test rápido de antígeno.

Además, en algunas muestras positivas para SARS-CoV-2 que cumplían criterios virológicos, se realizó la secuenciación genómica para determinar la variante. Debido al pequeño número de secuenciaciones disponibles en pacientes con IRAG, se utilizaron datos de la vigilancia nacional genómica para determinar las variantes circulantes en Chile y obtener estimados de efectividad frente a estas variantes.

Para la estimación de efectividad de las vacunas frente a las variantes de SARS-CoV-2, se definieron tres periodos de circulación de la variante predominante, según los datos de vigilancia genómica de Chile disponibles en <https://vigilancia.ispch.gob.cl/app/varcovid>:

- Periodo Gamma y Lambda: semanas 1 – 35 (2021)
- Periodo Delta: semana 36-53 (2021)
- Periodo Ómicron: semana 1 – 28 (2022)

3.10. Exposición (vacunación contra COVID-19)

3.10.1. Definición del estado de vacunación

- Una vacunación parcial se refiere a un individuo que haya recibido una sola dosis de la vacuna (en vacunas que requieren dos dosis) al menos 14 días antes del inicio de síntomas.
- Una vacunación con al menos una dosis se refiere a los individuos que recibieron una dosis o dos dosis de vacuna al menos 14 días antes del inicio de síntomas.
- Una vacunación completa sin refuerzo se referirá a un individuo que haya recibido una dosis de la vacuna (para vacunas que requieren solo una dosis) o dos dosis (para vacunas que requieren dos dosis) al menos 14 días antes del inicio de síntomas y que no haya recibido algún refuerzo.
- Una vacunación completa con un refuerzo corresponde a un individuo que haya recibido una dosis de la vacuna (para vacunas que requieren solo una dosis) o dos dosis (para vacunas que requieren dos dosis) y que haya recibido una dosis de refuerzo al menos 14 días antes del inicio de síntomas.
- Una vacunación completa con dos refuerzos corresponde a un individuo que haya recibido una dosis de la vacuna (para vacunas que requieren solo una dosis) o dos dosis (para vacunas que requieren dos dosis) con un refuerzo y que haya recibido una segunda dosis de refuerzo al menos 14 días antes del inicio de síntomas.
- Un individuo se consideró no vacunado si no ha recibido ninguna dosis de la vacuna, o si recibió la vacuna tras el inicio de los síntomas.

Los pacientes que recibieron una dosis de vacuna entre 0 y 14 días del inicio de los síntomas se excluyeron del análisis.

3.10.2. Vacunación contra COVID-19

Se recuperó el estado de vacunación junto con el tipo de vacuna y las fechas de vacunación para cada una de las dosis a partir de los registros nominales de vacunación electrónicos disponibles en el Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI) del Programa Nacional de Inmunizaciones de Chile. Sólo se consideró los estados de vacunación mediante prueba documentada (no verbal).

3.11. Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de los casos y controles según sus características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y los antecedentes de vacunación contra la COVID-19. Se midió la asociación entre las características para los casos y controles mediante pruebas de Chi-cuadrado, exacta de Fisher, prueba-t o prueba Mann-Whitney (según el tipo de variable y su distribución).

Se calculó la efectividad vacunal para la vacunación parcial y vacunación con al menos una dosis sin refuerzo, vacunación completa general, vacunación completa sin refuerzo, vacunación completa con un refuerzo y vacunación completa con dos refuerzos para cada una de las vacunas administradas en Chile que se encuentran ingresadas a la vigilancia centinela IRAG.

La efectividad de la vacuna cruda se calculó comparando la odds de vacunación entre los casos y la odds de vacunación entre los controles. Para el cálculo, se utilizó la siguiente fórmula:

$$EV = (1 - OR) \times 100$$

Se realizó un análisis estratificado para identificar factores de confusión y modificadores de efecto. El modelo de análisis multivariable se ajustó por las variables que se han identificado como potenciales factores de confusión en el análisis estratificado, además de considerar otras variables relevantes con interacciones (edad, mes de inicio de síntomas, condiciones preexistentes, año).

Se realizó un análisis específico respecto a los datos obtenidos de la vigilancia centinela IRAG en Chile agrupado para todas las vacunas según estado de vacunación (parcial, al menos una dosis, completa con un refuerzo y completa con dos refuerzos), grupo de edad, tipo de vacuna, variante de SARS-CoV-2 predominante en circulación, efectividad en el tiempo respecto a última inmunización, disminución de la efectividad en función del tiempo tras la vacunación y de acuerdo con el estado vacunal; y comparación de las efectividades de las personas vacunadas sin refuerzo frente a las personas con refuerzo.

El análisis de los datos se realizó mediante STATA/SE 15.1 para Windows (StataCorp LLC),

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta evaluación es observacional y basada en datos recolectados en el marco de la vigilancia para la evaluación del programa de inmunización contra la COVID-19. El Comité de Ética de la OPS (PAHOERC) consideró que esta evaluación está exenta de revisión[§]. La participación en la evaluación se enmarca en la vigilancia centinela IRAG de acuerdo con los requerimientos éticos aplicables en Chile, incluyendo los requerimientos sujetos a privacidad, confidencialidad y las guías de principios de la Declaración de Helsinki.

[§] https://www.paho.org/sites/default/files/revelac-pahoercexempt_e_0.pdf

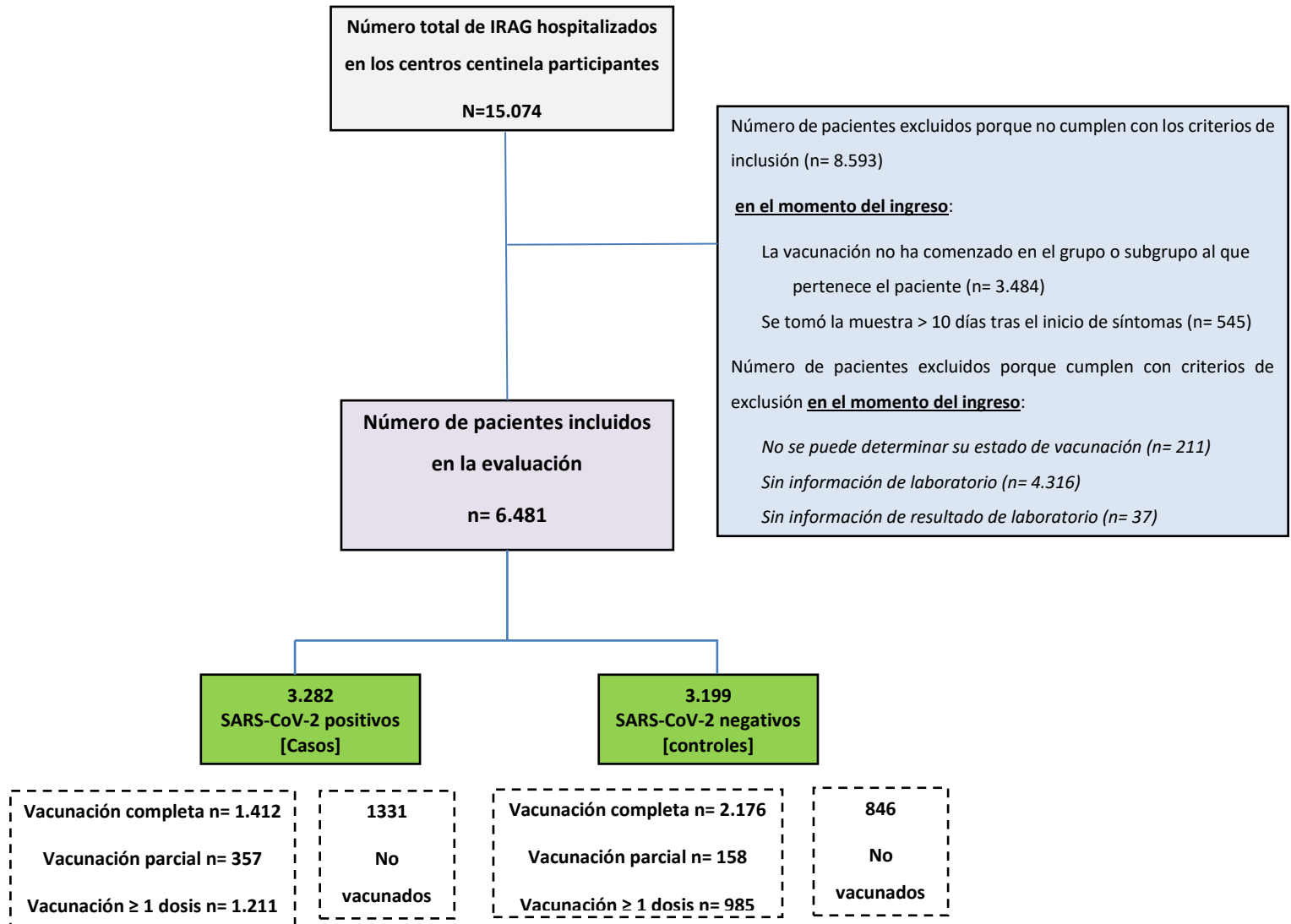
Todos los datos sociodemográficos, clínicos, epidemiológicos y de laboratorio relacionados con cada paciente al igual que las muestras recolectadas fueron registradas en la base de datos de la evaluación sin identificadores personales y usando códigos únicos propios del proyecto con el fin de asegurar la confidencialidad de los pacientes.

5. RESULTADOS

5.1. Análisis descriptivo

Un total de 15074 pacientes IRAG fueron admitidos en los centros centinela que participan en la evaluación entre el 1 de enero de 2021 al 20 de julio de 2022. Para la evaluación de la efectividad de la vacuna COVID-19, se excluyeron 3484 pacientes IRAG en los que la vacunación no se había iniciado en el momento de su ingreso hospitalario, 545 pacientes a los que se tomó una muestra respiratoria posterior a 10 días tras el inicio de síntomas y 4527 pacientes sin información sobre el estado de vacunación o información de laboratorio. La población de estudio para la evaluación fue de 6481 pacientes, de los cuales 3282 pacientes fueron casos (prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva) y 3199 pacientes fueron controles (prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa). El 59% de los casos (1951/3282) y el 74% de los controles (2353/3199) fueron vacunados. La figura 1 muestra el flujograma de la población de estudio.

Figura 1. Flujograma de los pacientes incluidos para la evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022.



5.2. Características de los pacientes

La tabla 1 muestra la comparación de casos y controles y vacunados y no vacunados por las variables de sexo, grupo de edad, días entre inicio de síntomas y toma de muestra, presencia de al menos una condición preexistente, embarazo, trabajador del área de salud y tabaquismo.

Se observan diferencias estadísticamente significativas (p valor < 0.05) entre casos y controles según sexo, la edad, tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y la toma de la muestra, embarazo, trabajador de la salud y tabaquismo. En cuanto a los vacunados y no vacunados, se observaron diferencias significativas (p valor < 0.05) en función de la edad, tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y la toma de la muestra, presencia de al menos una condición preexistente, embarazo y tabaquismo.

En dicha tabla podemos observar que la mayor cantidad de casos y controles corresponden al sexo masculino, correspondiente a un 54% (n=1770) y 51% (n=1645) respectivamente ($p=0.043$). En cuanto a grupo de edad, la mediana de edad en los casos es de 65 años y 63 años para los controles. El grupo de edad predominante tanto para casos como para controles es el grupo de edad de 60 y más años, donde alcanza un 64% (n=2095) en los casos y un 54% (n=1725) en los controles. El grupo de edad que continúa en predominancia es el de 40 a 59 años, con el 26% de los casos (n=841) y el 14% (n=450) de los controles (figura 2). Al revisar los días entre el inicio de síntomas y la toma de muestra se observa que la mediana del tiempo en días corresponde a 4 días en los casos y 2 días en los controles. En los casos, la mayor cantidad de individuos presentaron entre 0 a 2 y 3 a 5 días entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de toma muestra (34% cada uno, n=1108 y n=1109 respectivamente). Respecto a los controles, el grupo más predominante es el que presenta entre 0 a 2 días entre la fecha de inicio de síntomas y la toma de muestra con un 51% (n=1619), seguidos por el grupo de 3 a 5 días con un 30% (n=966).

Respecto a los factores de riesgo de las personas, se identificó que el 76% de los casos (n=2487) y el 74% de los controles (n= 2360) poseen al menos una condición preexistente, un 1.4% (n= 47) de los casos y un 0.7% (n=23) de los controles son embarazadas, un 0.4% (n= 13) de los casos y 0.03% (n=1) de los controles corresponden a trabajadores de la salud y un 4.1% y 7.9% de los casos y controles poseen tabaquismo (n= 134 y 253 respectivamente).

Al realizar el análisis por vacunados y no vacunados, se observa que, por sexo, al igual que en los casos y controles, el mayor porcentaje corresponde al sexo masculino con un 52.2% en los vacunados y un 53.7% en los no vacunados (2259 y 1156 pacientes respectivamente) ($p=0.255$). La mediana de edad en las personas vacunadas es de 69 años, mientras que en los no vacunados es de 53 años. El grupo de edad predominante tanto para personas vacunadas como no vacunadas corresponde al grupo de 60 y más años con un 68.5% (n= 2967)

en los vacunados y un 39.6% (n= 853) en los no vacunados (figura 3). Respecto a los días entre el inicio de síntomas y la toma de muestra, la mediana de días entre ambas fechas tanto para personas vacunadas como no vacunadas es de 3 días, evidenciándose que el 43.9% las personas vacunadas (n=1902) y el 38.3% (n= 825) de los no vacunados tienen una diferencia de 0 a 2 días entre la fecha de inicio de síntomas y la toma de muestra.

En cuanto a los factores de riesgo, al ver las personas vacunadas se observa que un 83.7% (n= 3623) y un 56.8% (n= 1224) en personas no vacunadas poseen al menos una condición preexistente, 0.8% (n=36) de los vacunados y 1.6% (n= 34) de los no vacunados son embarazadas, los trabajadores de salud corresponden al 0.3% (n= 12) y al 0.1% (n= 2) de los vacunados y no vacunados respectivamente y en cuanto a tabaquismo, el 6.8% (n= 295) de los vacunados y el 4.3% (n=92) de los no vacunados presentan tabaquismo.

En la figura 4 se muestra los casos y controles por semana epidemiológica de inicio de síntomas y las coberturas vacunales alcanzadas en Chile durante el año 2021 y 2022. Se puede apreciar que los casos IRAG notificados en hospitales centinelas asociados a SARS-CoV-2 van en aumento en las primeras semanas del año 2021 hasta la semana 23, donde Chile alcanza una cobertura de vacunación de 60% en personas con una dosis y 50% en personas con esquema completo. A partir de dicha semana, la cantidad de casos ingresados a los hospitales de vigilancia centinela disminuye, mientras comienzan a subir los controles (casos IRAG con PCR negativa a SARS-CoV-2). Desde la semana epidemiológica 44 se observa nuevamente un aumento de casos que continua hasta la SE 50, mientras que se continúa inmunizando personas con primeras, segundas y dosis de refuerzo. En la SE 2 a la 9 del 2022 vuelven a aumentar los casos (personas con RT – PCR a SARS-CoV-2 positiva) mientras se continúa inmunizando con segunda dosis de refuerzo, aumentando en las semanas siguientes los controles hasta la SE 28 2022.

Tabla 1: Descripción de casos y controles. Evaluación efectividad vacunas contra COVID-19, REVELAC, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022. (n=6481).

| Variable | Casos total | | Controles total | | p-valor | Vacunados total | | No vacunados total | | p-valor |
|--|-------------|---------|-----------------|---------|---------|-----------------|---------|--------------------|---------|---------|
| | n | % | n | % | | n | % | n | % | |
| Sexo | | | | | | | | | | |
| Masculino | 1770 | 53,9 | 1645 | 51,4 | p=0,043 | 2259 | 52,2 | 1156 | 53,7 | p=0,255 |
| Femenino | 1512 | 46,1 | 1554 | 48,6 | | 2069 | 47,8 | 997 | 46,3 | |
| Grupo de edad | | | | | | | | | | |
| Edad mediana (p25-p75) | 65 | 53 - 76 | 63 | 24 - 77 | p<0,001 | 69 | 55 - 79 | 53 | 23 - 68 | p<0,001 |
| <17 años | 76 | 2,3 | 698 | 21,8 | | 277 | 6,4 | 497 | 23,1 | |
| 18 a 39 años | 270 | 8,2 | 326 | 10,2 | | 341 | 7,9 | 255 | 11,9 | |
| 40 a 59 años | 841 | 25,6 | 450 | 14,1 | | 743 | 17,2 | 548 | 25,4 | |
| 60 y mas | 2095 | 63,8 | 1725 | 53,9 | | 2967 | 68,5 | 853 | 39,6 | |
| Días entre inicio de síntomas y toma de muestra | | | | | | | | | | |
| Mediana del tiempo en días (p25-p75) | 4 | 2 - 6 | 2 | 1 - 5 | p<0,001 | 3 | 1 - 6 | 3 | 2 - 6 | p<0,001 |
| 0 a 2 | 1108 | 33,8 | 1619 | 50,6 | | 1902 | 43,9 | 825 | 38,3 | |
| 3 a 5 | 1109 | 33,8 | 966 | 30,2 | | 1328 | 30,7 | 747 | 34,7 | |
| 6 a 10 | 1065 | 32,4 | 614 | 19,2 | | 1098 | 25,4 | 581 | 27,0 | |
| ≥ 1 condición preexistente* | 2487 | 75,6 | 2360 | 73,8 | p=0,063 | 3623 | 83,7 | 1224 | 56,8 | p<0,001 |
| Embarazo | 47 | 1,4 | 23 | 0,7 | p=0,001 | 36 | 0,8 | 34 | 1,6 | p=0,009 |
| Trabajador de la Salud | 13 | 0,4 | 1 | 0,03 | p=0,002 | 12 | 0,3 | 2 | 0,1 | p=0,163 |
| Tabaquismo | 134 | 4,1 | 253 | 7,9 | p<0,001 | 295 | 6,8 | 92 | 4,3 | p<0,001 |

*Se consideró como condición preexistente personas que presenten al menos una de las siguientes condiciones: Cardiopatía crónica, cardiopatía específica, hipertensión Arterial, Diabetes, Enfermedad neurológica crónica, Asma, Enfermedad Pulmonar crónica, Enfermedad hepática crónica, Enfermedad Renal crónica, Inmunocomprometido por enfermedad o tratamiento, parálisis cerebral, desnutrición, Prematuridad, Bajo Peso al Nacer, Ausencia de lactancia materna, Síndrome de Down, Obesidad.

Figura 2: Distribución de casos y controles según edad. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022.

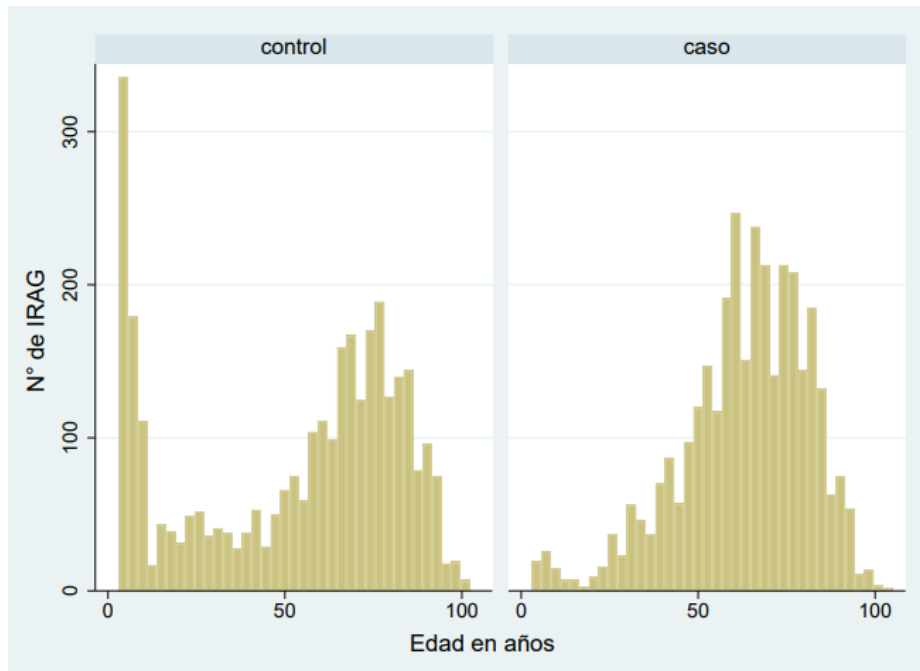


Figura 3: Distribución de personas vacunadas y no vacunadas según edad. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022.

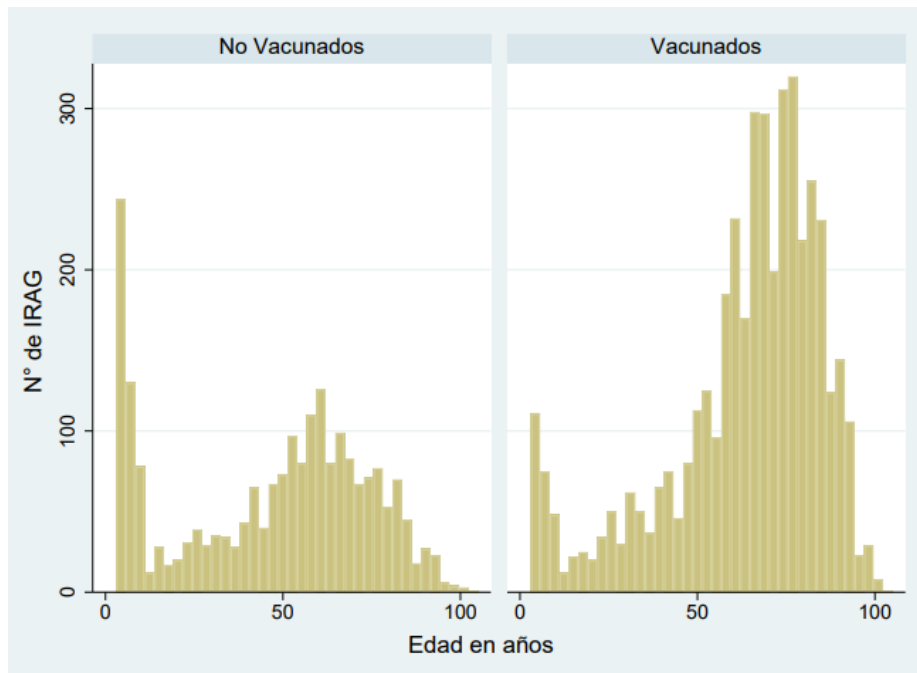
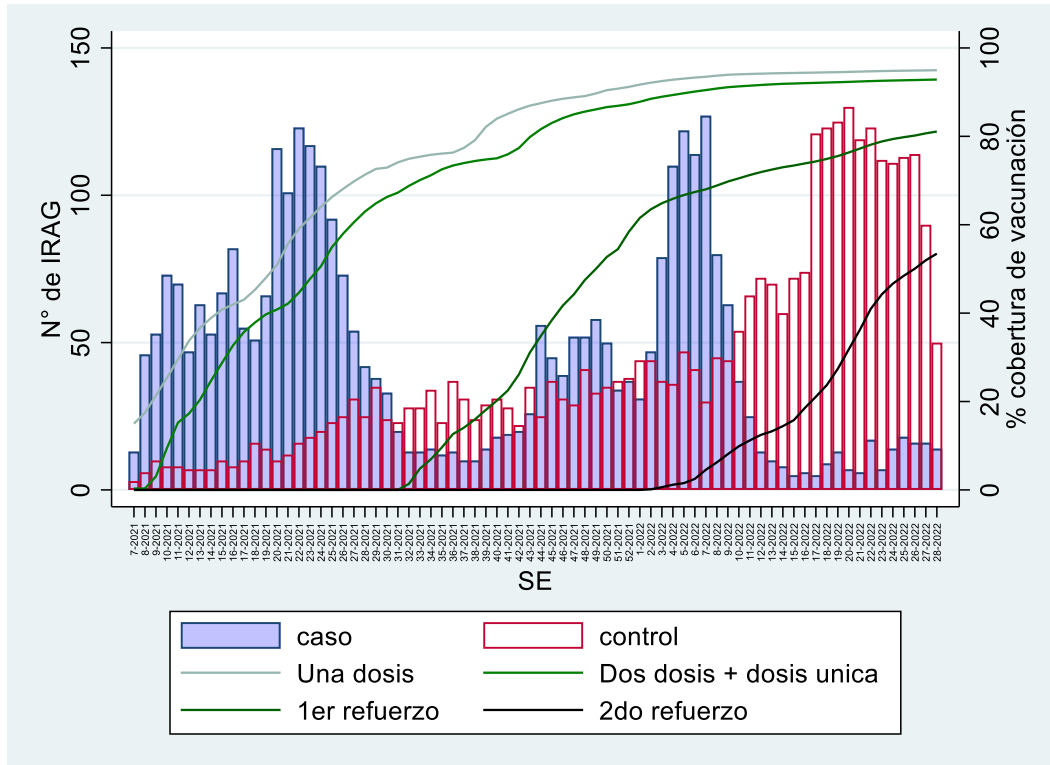


Figura 4: Distribución de casos y controles según semana epidemiológica de inicio de síntomas y coberturas vacunales. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022.



5.3. Análisis de la efectividad

Se ha estimado la efectividad de las vacunas frente a hospitalización por COVID-19 de forma agregada para todas las vacunas (sin discriminar por tipo de vacuna), por estado de vacunación (vacunación parcial, vacunación con al menos una dosis, vacunación completa sin refuerzo, completa con un refuerzo y completa con dos refuerzos). Además, se realizó la estimación de efectividad por grupo de edad de la vacunación completa sin refuerzo, con un refuerzo y con dos refuerzos y por variante en circulación predominante (Lambda y Gamma SE 1 a 35 2021, Delta SE 36 a 52 2021 y Ómicron SE 1 a 28 2022). La tabla 2 muestra las estimaciones de efectividad por estado de vacunación, grupo de edad, tipo de vacuna, variante genómica según el periodo de circulación predominante y tiempo transcurrido entre la última dosis recibida y la fecha de inicio de síntomas. La efectividad en el análisis se ajustó por las covariables: mes de inicio de los síntomas, edad, presencia de al menos una comorbilidad y año de inicio de síntomas, excepto en el esquema completo con dos dosis de refuerzo, la cual se ajustó por mes de inicio de los síntomas, edad y presencia de al menos una comorbilidad dado que todas las segundas dosis de refuerzo fueron administradas en el año 2022.

Tabla 2. Efectividad ajustada* de la vacuna contra COVID-19 por estado de vacunación para todas las vacunas, por grupo de edad, tipo de vacuna y variante predominante. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022. (n= 6.481).

| | N° de personas | Positivos a SARS-CoV-2 (%) | Efectividad vacunación (IC 95%) | |
|---------------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------------|--|
| Estado de vacunación | | | | |
| Parcial | 2692 | 1688 (63%) | 48,9 (30,9 - 62,2) | |
| Al menos una dosis sin refuerzo | 4373 | 2542 (58%) | 53,8 (45,4 - 60,9) | |
| Completa sin refuerzo | 3858 | 2185 (57%) | 56,7 (48,3 - 63,8) | |
| Completa con 1 refuerzo | 3567 | 1799 (50%) | 74,5 (68,1 - 79,5) | |
| Completa con 2 refuerzos** | 2650 | 1394 (53%) | 95,4 (93,7 - 96,7) | |
| Según edad | | | | |
| <i>Menores de 40 años</i> | | | | |
| Completa sin refuerzo | 1064 | 270 (25%) | 15,1 (-30,1 - 44,6) | |
| Completa con 1 refuerzo | 899 | 215 (24%) | 43,5 (-16 - 72,4) | |
| Completa con 2 refuerzos** | 778 | 200 (26%) | 87,8 (6 - 98,4) | |
| <i>40 a 59 años</i> | | | | |
| Completa sin refuerzo | 875 | 646 (74%) | 51,8 (30,1 - 66,8) | |
| Completa con 1 refuerzo | 758 | 1394 (52.6%) | 78,2 (63,4 - 87) | |
| Completa con 2 refuerzos** | 608 | 1394 (52.6%) | 98,5 (95 - 99,6) | |
| <i>60 a 79 años</i> | | | | |
| Completa sin refuerzo | 1313 | 922 (70%) | 57,8 (43,5 - 68,5) | |
| Completa con 1 refuerzo | 1304 | 771 (59%) | 76,3 (66,8 - 83,1) | |
| Completa con 2 refuerzos** | 897 | 550 (61%) | 96 (93,9 - 97,4) | |
| <i>80 y más años</i> | | | | |
| Completa sin refuerzo | 606 | 347 (57%) | 72,6 (57,1 - 82,5) | |
| Completa con 1 refuerzo | 606 | 307 (51%) | 81,2 (69 - 88,6) | |
| Completa con 2 refuerzos** | 367 | 187 (51%) | 91,8 (84,9 - 95,6) | |

*Efectividad ajustada por mes de inicio de los síntomas, edad, presencia de al menos una comorbilidad y año de inicio de síntomas

**Efectividad ajustada por mes de inicio de los síntomas, edad y presencia de al menos una comorbilidad

| | N° de personas | Positivos a SARS-CoV-2 (%) | Efectividad vacunación (IC 95%) | |
|--|----------------|----------------------------|---------------------------------|--|
| Según tipo de vacuna | | | | |
| <i>Sinovac</i> | | | | |
| Parcial | 2639 | 1664 (63%) | 45,2 (24,1 - 60,5) | |
| Al menos una dosis sin refuerzo | 4128 | 2455 (59%) | 51,6 (42,5 - 59,3) | |
| Completa sin refuerzo (esquema homólogo en las 2 dosis) | 3661 | 2121 (58%) | 54,5 (45,2 - 62,3) | |
| Completa con 1 refuerzo (homólogo en las 3 dosis) | 2344 | 1405 (60%) | 69,1 (53,6 - 79,4) | |
| Completa con 1 refuerzo (heterólogo con al menos una dosis SINOVAC) | 3234 | 1701 (53%) | 73,4 (66,3 - 79) | |
| Completa con 2 refuerzos (homólogo en las 4 dosis)** | 2177 | 1331 (61%) | 0 (0 - 0) | |
| Completa con 2 refuerzos (heterólogo con al menos una dosis SINOVAC)** | 2560 | 1385 (54%) | 95,2 (93,2 - 96,6) | |
| <i>Pfizer</i> | | | | |
| Parcial | 2221 | 1351 (61%) | 58,4 (9,7 - 80,8) | |
| Al menos una dosis sin refuerzo | 2376 | 1391 (59%) | 77 (66,3 - 84,4) | |
| Completa sin refuerzo (esquema homólogo en las 2 dosis) | 2313 | 1369 (59%) | 80,3 (68,9 - 87,5) | |
| Completa con 1 refuerzo (homólogo en las 3 dosis) | 2314 | 1351 (58%) | 84 (71 - 91,2) | |
| Completa con 1 refuerzo (heterólogo con al menos una dosis Pfizer) | 2748 | 1505 (55%) | 70,4 (61 - 77,6) | |
| Completa con 2 refuerzos (homólogo en las 4 dosis)** | 2200 | 1333 (61%) | 96,2 (83,5 - 99,1) | |
| Completa con 2 refuerzos (heterólogo con al menos una dosis Pfizer)** | 2560 | 1385 (54%) | 95,2 (93,2 - 96,6) | |
| <i>AstraZeneca</i> | | | | |
| Parcial | 2185 | 1335 (61%) | 82,6 (23,4 - 96) | |
| Al menos una dosis sin refuerzo | 2204 | 1343 (61%) | 72,4 (32,8 - 88,6) | |
| Completa sin refuerzo (esquema homólogo en las 2 dosis) | 2194 | 1339 (61%) | 60,8 (-22,6 - 87,5) | |
| Completa con 1 refuerzo (homólogo en las 3 dosis) | 2177 | 1331 (61%) | 0 (0 - 0) | |
| Completa con 1 refuerzo (heterólogo con al menos una dosis AstraZeneca) | 2680 | 1530 (57%) | 76,5 (68,5 - 82,5) | |
| Completa con 2 refuerzos (homólogo en las 4 dosis)** | 2177 | 1331 (61%) | 0 (0 - 0) | |
| Completa con 2 refuerzos (heterólogo con al menos una dosis AstraZeneca)** | 2364 | 1352 (57%) | 96,5 (94,3 - 97,9) | |



*Efectividad ajustada por mes de inicio de los síntomas, edad, presencia de al menos una comorbilidad y año de inicio de síntomas

**Efectividad ajustada por mes de inicio de los síntomas, edad y presencia de al menos una comorbilidad

| | N° de personas | Positivos a SARS-CoV-2 (%) | Efectividad vacunación (IC 95%) | |
|----------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------------|--|
| Según variante | | | | |
| <i>Lamda y Gamma†</i> | | | | |
| Completa sin refuerzo | 1597 | 1216 (76%) | 73,1 (63,6 - 80,1) | |
| Completa con 1 refuerzo | 889 | 780 (88%) | 88,1 (-5,9 - 98,7) | |
| Completa con 2 refuerzos** | 880 | 779 (89%) | 0 (0 - 0) | |
| <i>Delta††</i> | | | | |
| Completa sin refuerzo | 769 | 458 (60%) | 45,3 (23,2 - 61) | |
| Completa con 1 refuerzo | 659 | 315 (48%) | 91 (86,1 - 94,2) | |
| Completa con 2 refuerzos | 360 | 245 (68%) | 0 (0 - 0) | |
| <i>Omicron†††</i> | | | | |
| Completa sin refuerzo | 1492 | 511 (34%) | 32,7 (7,1 - 51,3) | |
| Completa con 1 refuerzo | 2019 | 704 (35%) | 61,5 (49 - 70,9) | |
| Completa con 2 refuerzos** | 1410 | 370 (26%) | 67,6 (50,2 - 79) | |

† SE 1 - 35 2021

†† SE 36 - 53 2021

††† SE 1 - 28 2022

*Efectividad ajustada por mes de inicio de los síntomas, edad, presencia de al menos una comorbilidad y año de inicio de síntomas

**Efectividad ajustada por mes de inicio de los síntomas, edad y presencia de al menos una comorbilidad

5.3.1. Efectividad para todas las vacunas

La efectividad de la vacuna contra COVID-19 se ajustó por mes de inicio de síntomas, edad (grupo de edad), por presencia de al menos una comorbilidad y año de la fecha de inicio de síntomas. Para las dosis completas con dos refuerzos no se consideró el año de inicio de síntomas. La efectividad ajustada para todas las vacunas (sin discriminar por tipo) frente a hospitalización por COVID-19 con dosis parcial fue de 48.9% (IC95%: 30.9% - 62.2%); para vacunación con al menos una dosis fue de 53.8% (IC 95%: 45.4% - 60.9%); para esquema de vacunación completa sin refuerzo fue de 56.7% (IC95%: 48.3% - 63.8%), para esquema de vacunación completo con un refuerzo fue de 74.5% (IC95%: 68.1% - 79.5%) y para esquema de vacunación completo con dos refuerzos fue de 95.4% (IC95%: 93.7% - 96.7%).

5.3.2. Efectividad por grupos de edad

En análisis por grupos de edad la efectividad fue ajustada por mes de inicio de síntomas, por presencia de al menos una comorbilidad y año de la fecha de inicio de síntomas. Para las dosis completas con dos refuerzos no se consideró el año de inicio de síntomas.

Los menores de 40 años con esquema completo sin dosis de refuerzo tuvieron una efectividad ajustada de un 15.1% (IC95%: -30.1% - 44.6%), los que poseían esquema completo con una dosis de refuerzo tuvieron una efectividad de 43.5% (IC95%: -16.0% - 72.4%) y los que poseían esquema completo con

dos dosis de refuerzo la efectividad fue de 87.8% (IC95%: 6.0% - 98.4%). Para el grupo etario de 40 a 59 años la efectividad ajustada de las personas vacunadas con dosis completa sin refuerzo fue de 51.8% (IC95%: 30.1% - 66.8%), para el esquema completo con una dosis de refuerzo la efectividad fue de 78.2% (IC95%: 63.4% - 87.0%), mientras que para esquema completo con dos dosis de refuerzo la efectividad fue de 98.5% (IC95%: 95.0% - 99.6%). Para el grupo etario de 60 a 79 años la efectividad ajustada para el esquema completo sin refuerzo fue de 57,8% (IC95%: 43.5% - 68.5%), para el esquema completo con una dosis de refuerzo fue de 76.3% (IC95%: 66.8% - 83.1%) y para esquema completo con dos dosis de refuerzo fue de 96.0% (IC95%: 93.9% - 97.4%). En cuanto al grupo etario de 80 y más años, la efectividad de la vacunación contra COVID-19 con esquema completo sin refuerzo fue de 72.6% (IC95%: 57.1% - 82.5%), para esquema completo con una dosis de refuerzo fue de 81.2% (IC95%: 69.0% - 88.6%) y para esquema completo con dos refuerzos fue de 91.8% (IC95%: 84.9% - 95.6%).

5.3.3. Efectividad por tipo de vacuna

La efectividad ajustada para CoronaVac del laboratorio Sinovac para vacunación parcial fue de 45.2% (IC95%: 24.1% - 60.5%), mientras que para al menos una dosis fue de 51.6% (IC95%: 42.5% - 59.3%). En cuanto a vacunación completa sin refuerzo con esquema homólogo (ambas dosis SINOVAC) la efectividad ajustada fue de 54.5 (IC95%: 45.2% - 62.3%), con esquema completo con una dosis de refuerzo homólogo en las tres dosis fue de 69.1% (IC95%: 53.6% - 79.4%), mientras que para vacunación con esquema completo con una dosis de refuerzo heterólogo (con al menos una de las tres vacunas SINOVAC) fue de 73.4% (IC95%: 66.3% - 79.0%). En cuanto a la vacunación con esquema completo con dos dosis de refuerzo, no existen datos en este estudio de personas con cuatro dosis de SINOVAC, por lo que no es posible calcular la efectividad de la vacunación de esquema completo con dos dosis de refuerzo homólogo, sin embargo, sí existen datos para esquema completo con dos dosis de refuerzo heterólogo (con al menos una dosis SINOVAC), con una efectividad de 95.2% (IC 95%: 93.2% - 96.6%).

Respecto a BNT162b2 del laboratorio Pfizer-BioNTech, la efectividad ajustada para vacunación parcial es de 58.4% (IC95%: 9.7% - 80.8%), al menos una dosis de 77.0% (IC95%: 66.3% - 84.4%), esquema completo sin refuerzo homólogo (ambas dosis Pfizer) fue de 80.3% (IC95%: 68.9% - 87.5%), en esquema completo con una dosis de refuerzo homólogo (tres dosis Pfizer) fue de 84.0% (IC95%: 71.0% - 91.2%), esquema completo con una dosis de refuerzo heterólogo (al menos una dosis de Pfizer) fue de 70.4% (IC95%: 61.0% - 77.6%), con esquema completo con dos dosis de refuerzo homólogo (las cuatro dosis administradas de Pfizer) fue de 96.2% (IC95%: 83.5% - 99.1%) y la efectividad de vacunación contra COVID-19 en personas con esquema completo con dos dosis de refuerzo heterólogo (al menos una de

las dosis recibidas que sea del laboratorio Pfizer) fue de 95.2% (IC95%: 93.2% - 96.6%).

En cuanto a la vacunación con AZD1222 del laboratorio Oxford-AstraZeneca, la efectividad ajustada para la vacunación parcial fue de 82.6% (IC95%: 23.4% - 96.0%), con al menos una dosis fue de 72.4% (IC95%: 32.8% - 88.6%), en esquema completo sin refuerzo homólogo (ambas dosis de AstraZeneca) fue de 60.8% (IC95%: -22.6% - 87.5%), esquema completo con un refuerzo heterólogo (al menos una dosis de AstraZeneca) fue de 76.5% (IC95%: 68.5% - 82.5%), esquema completo con dos dosis heterólogo (al menos alguna de las cuatro dosis de AstraZeneca) fue de 96.5% (IC95%: 94.3% - 97.9%). No se evidenció en el estudio personas que tuvieran esquema completo con una y dos dosis de refuerzo homólogo (con todas las dosis administradas de AstraZeneca), por lo que no fue posible calcular la efectividad de estos esquemas.

Respecto a inmunización con vacuna Spikevax del laboratorio Moderna, no se observaron en el estudio personas con segundas dosis asociadas a esta vacuna.

5.3.4. Efectividad según variante genómica

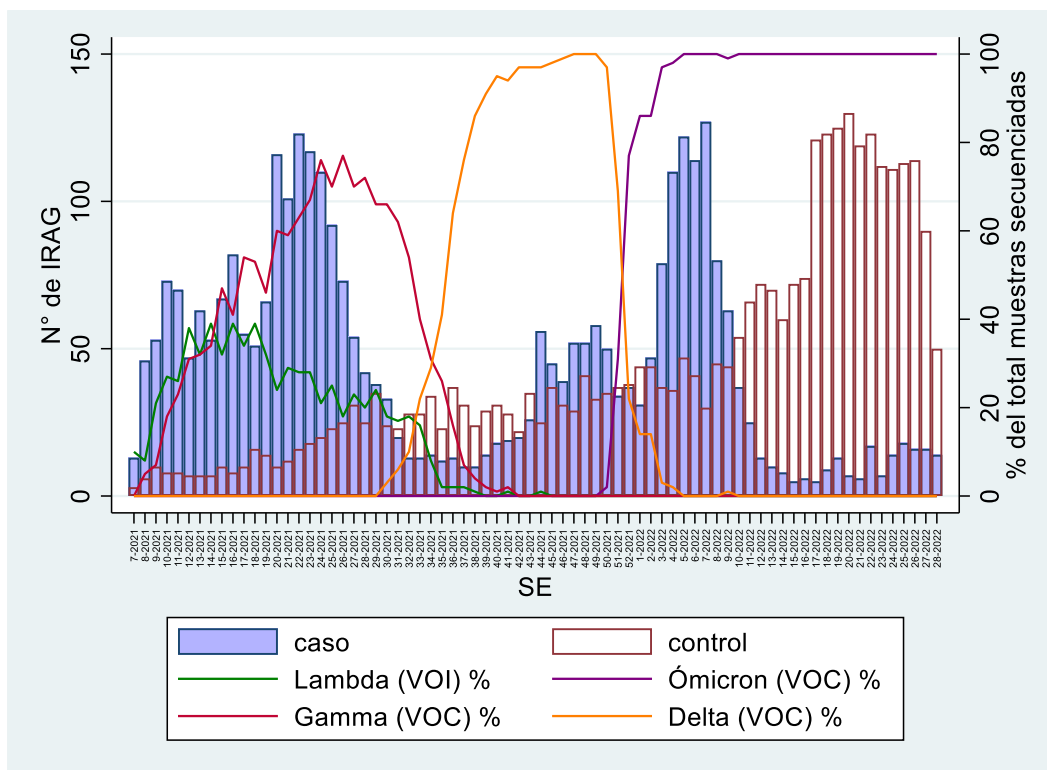
Se observa que las variantes predominantes entre la semana epidemiológica 1 a 35 en el 2021 son las variantes Lambda y Gamma, entre la semana epidemiológica 36 y 52 2021 la variante con mayor circulación fue Delta y Ómicron para las semanas 1 a la 28 del 2022 (figura 5).

La efectividad de las vacunas para el periodo de circulación predominante Lambda y Gamma para las personas con esquema completo sin refuerzo fue de 73.1% (IC95%: 63.6% – 80.1%), mientras que para esquema completo con una dosis de refuerzo fue de 88.1% (IC95%: -5.9% - 98.7%) y no se evidenció personas con esquema completo y dos dosis de refuerzo en este periodo.

En cuanto al periodo de circulación predominante de variante Delta, la efectividad ajustada para vacunación con esquema completo sin refuerzo fue de 45.3% (IC95%: 23.2% - 61.0%), mientras que la vacunación completa con una dosis de refuerzo fue de 91.0% (IC95%: 86.1% - 94.2%). No fue posible calcular la efectividad ajustada de la vacunación contra COVID-19 durante la circulación de la variante Delta del esquema completo con dos dosis de refuerzo, dado que el inicio de la vacunación para segundas dosis fue enero del 2022.

La efectividad durante el periodo de circulación de la variante Ómicron con el esquema completo sin refuerzo fue de 32.7% (IC95%: 7.1% - 51.3%), para vacunación con esquema completo con una dosis de refuerzo fue de 61.5% (IC95%: 49.0% - 70.9%) y para esquema completo con dos dosis de refuerzo fue de 67.6% (IC95%: 50.2% - 79.0%).

Figura 5: Distribución de casos y controles según variante predominante en circulación comunitaria por semana epidemiológica. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022.



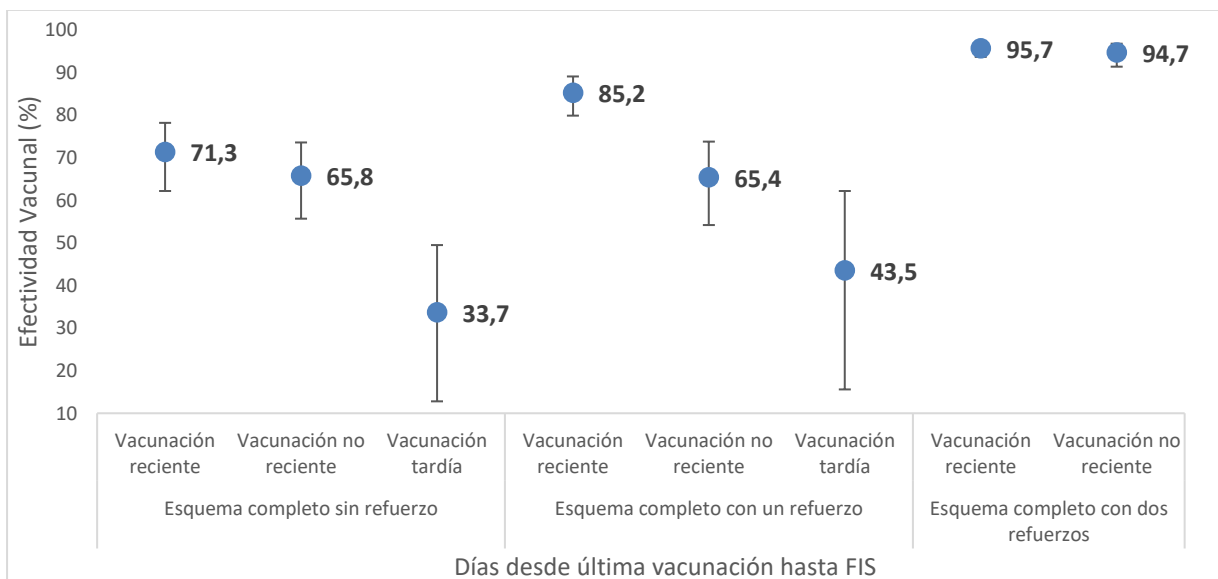
5.4. Evaluar la efectividad de acuerdo con el tiempo transcurrido entre última dosis de vacuna recibida y fecha de inicio de síntomas.

Se evaluó la efectividad en base al tiempo transcurrido entre la última dosis recibida y la fecha de inicio de síntomas por periodo (vacunación reciente, no tan reciente y tardía) para las personas con esquema completo sin refuerzo, con una dosis de refuerzo y con dos dosis de refuerzo. La efectividad fue ajustada por mes de inicio de los síntomas, edad, presencia de al menos una comorbilidad y año de inicio de síntomas, excepto en el esquema completo con dos dosis que fue ajustada por mes de inicio de los síntomas, edad y presencia de al menos una comorbilidad.

5.4.1. *Efectividad en vacunación reciente (menor a 90 días), no reciente (entre 90 y 180 días) y tardía (más de 180 días).*

Al analizar la efectividad ajustada de la vacunación en relación con el tiempo entre la última dosis y su fecha de inicio de síntomas, podemos observar que en las personas con esquema completo sin dosis de refuerzo, las personas vacunadas con vacunación reciente (menos de 90 días de su fecha de inicio de síntomas) tuvieron una efectividad de 71.3% (IC95%: 62.2% - 78.2%), los que tienen vacunación no reciente (entre 90 y 180 días) fue de 65.8% (IC95%: 55.7% - 73.6%) y los que poseen vacunación tardía (más de 180 días) entre la fecha de última inmunización e inicio de síntomas fue de 33.7% (IC95%: 12.8% - 49.5%). En las personas con esquema completo con una dosis de refuerzo, la efectividad de la vacunación reciente fue de 85.2% (IC95%: 79.9% - 89.1%), de vacunación no reciente fue de 65,4% (IC95%: 54.2% - 73.8%) y vacunación tardía fue de 43.5% (IC95%: 15.6% - 62.2%). En cuanto a los vacunados con esquema completo con dos dosis de refuerzo, la efectividad alcanzada con vacunación reciente fue de 95.7% (IC95%: 93.7% - 97.0%), vacunación no reciente fue de 94.7% (IC95%: 91.4% - 96.8%). No fue posible conocer la efectividad de la inmunización con dos dosis de refuerzo con vacunación tardía dado que, en el estudio hasta el corte realizado, no se identificaron personas con dos dosis de refuerzo que tuvieran más de 180 días desde la fecha de la última inmunización y el inicio de síntomas (figura 6).

Figura 6: Evaluación de la efectividad según tiempo transcurrido entre última inmunización y fecha de inicio de síntomas por periodos (menor a 90 días, entre 90 y 180 y más de 180 días). Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022



5.4.2. *Disminución de la efectividad en función del tiempo y del estado vacunal.*

Al observar la efectividad de la inmunización de forma continua en el tiempo es posible observar la disminución de ésta con el paso del tiempo tras la vacunación. La efectividad del esquema completo sin dosis de refuerzo va disminuyendo entre más lejana es la fecha de la vacunación y la fecha de inicio de síntomas, disminuyendo de un 77,3% a un 58,0% (figura 7). Este efecto se ve atenuado con las dosis de refuerzo, manteniéndose la efectividad desde 76,6, aumentando a 85,4% y disminuyendo a 74,5% con una dosis de refuerzo (figura 8) y cercano al 95% con dos dosis de refuerzo. Cabe destacar que no existen personas con esquema completo con dos dosis de refuerzo con más de 180 días desde la última inmunización y la fecha de inicio de síntomas.

Figura 7: Evaluación de la efectividad según tiempo transcurrido entre última inmunización y fecha de inicio de síntomas por días. Personas con esquema completo sin dosis de refuerzo. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022

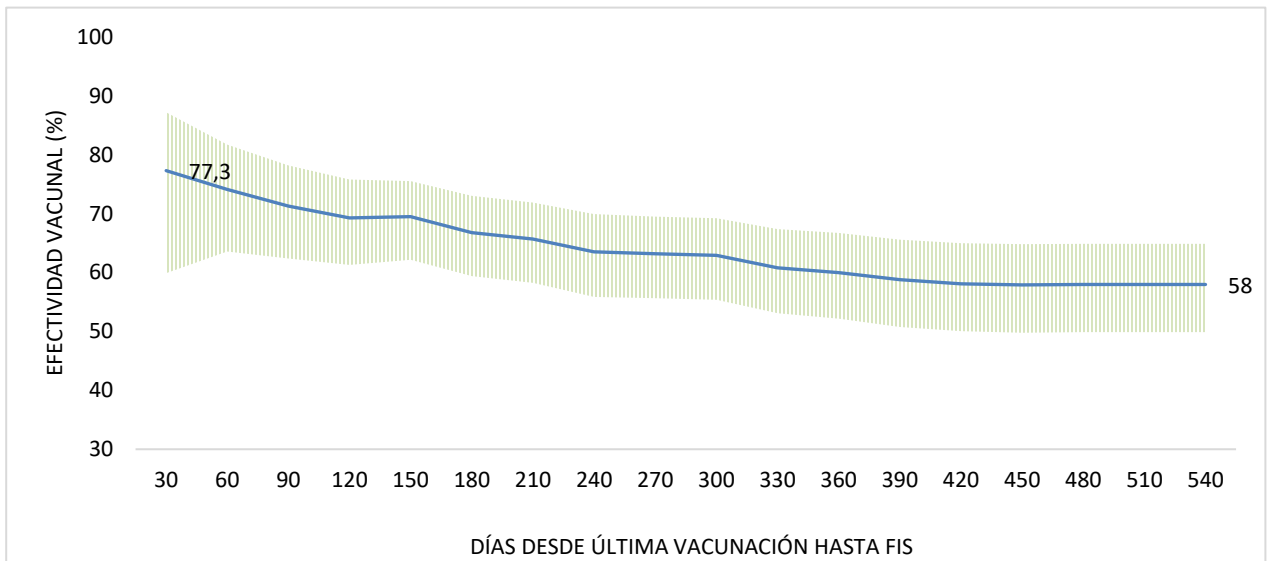
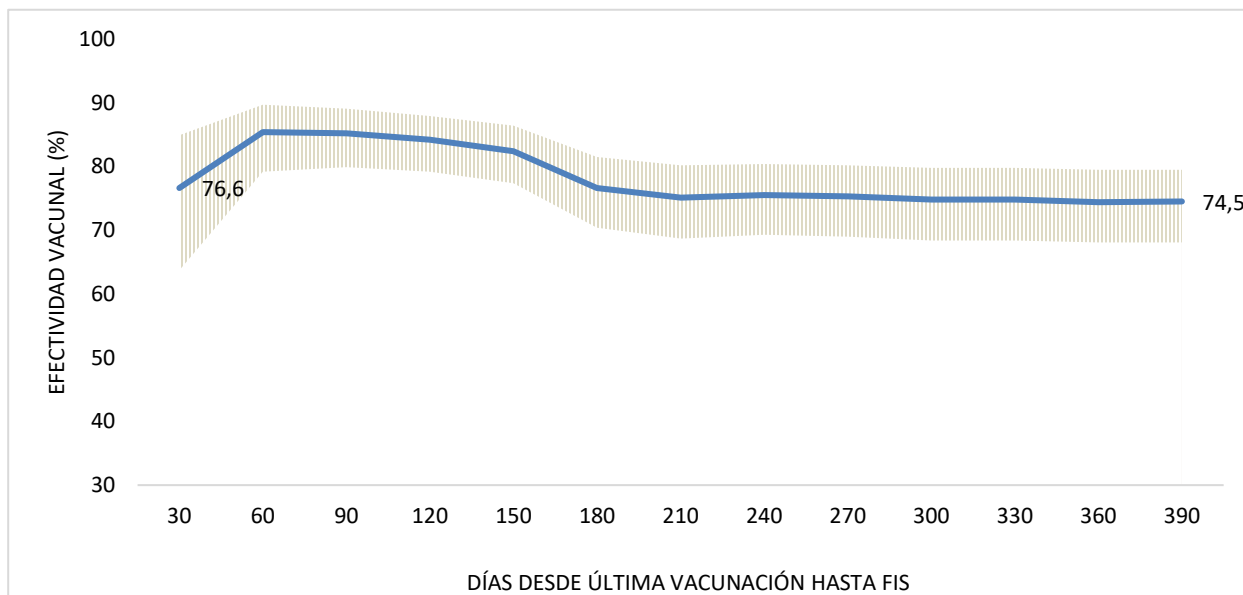


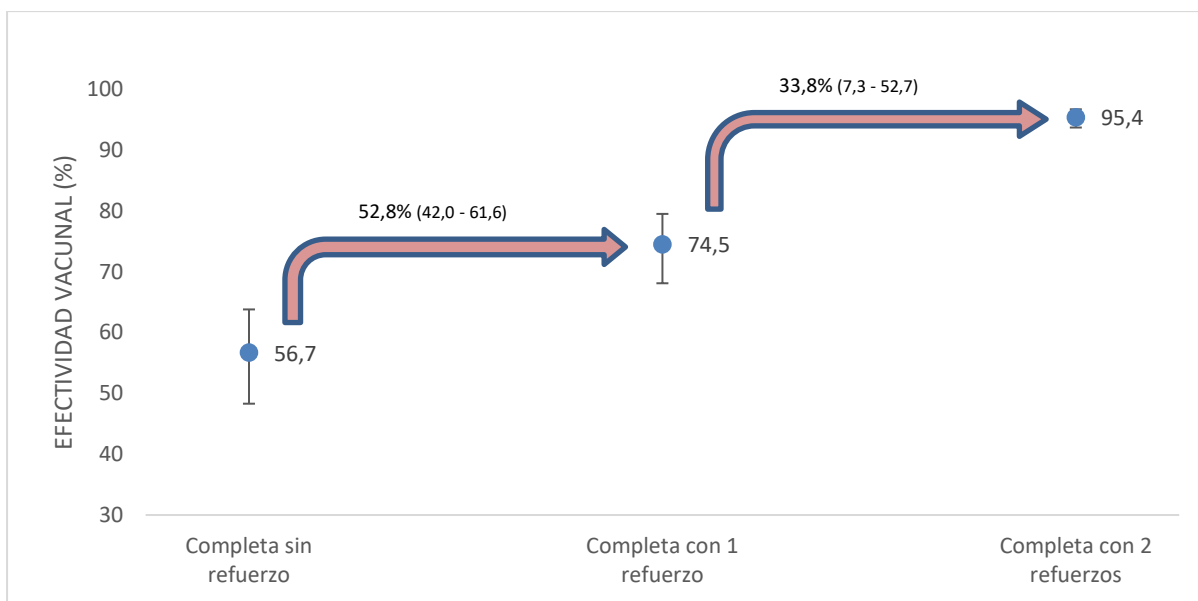
Figura 8: Evaluación de la efectividad según tiempo transcurrido entre última inmunización y fecha de inicio de síntomas por días. Personas con esquema completo con una dosis de refuerzo. Evaluación de la efectividad de las vacunas contra COVID-19, Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022



5.5. Comparación de la efectividad relativa de vacunación completa frente a la vacunación con un refuerzo y con dos refuerzos.

La evaluación de la efectividad relativa de la vacunación con refuerzo frente a la vacunación con esquema completo muestra que el riesgo de hospitalización por COVID-19 disminuye un 52.8% en las personas que recibieron una dosis de refuerzo frente a las personas que solo fueron vacunadas con el esquema completo (sin refuerzo). En la misma línea, el riesgo de hospitalización disminuyó un 33.8% para las personas vacunadas con dos dosis de refuerzo frente a las personas recibieron solo una dosis de refuerzo (Figura 9).

Figura 9 Efectividad relativa de vacunación completa frente a la vacunación con un refuerzo y con dos refuerzos. Chile, SE 1 2021 a SE 28 2022



6. DISCUSIÓN

Como se evidencia en los resultados de efectividad presentados, las vacunas frente a COVID-19 reducen significativamente el riesgo de hospitalización por COVID-19. La mayor cantidad de personas incluidas en el estudio pertenecen al grupo etario de 60 y más años, que tiene congruencia con desarrollo la campaña de vacunación contra COVID-19 en Chile, utilizando un calendario de vacunación por grupo de edad, enfocándose, al inicio, en las personas mayores, vacunando por semana un grupo etario distinto desde el grupo etario de los 70 y más años, bajando al grupo etario de 65 a 70 años y así progresivamente. Uno de los criterios para considerar a la persona elegible para el ingreso a esta evaluación, es que haya iniciado la campaña de vacunación en el grupo de edad al que pertenece la persona. Por este motivo existen pocos individuos menores de 40 años en nuestra muestra, además de que tienen menores tasas de hospitalización. Además, debieron ser agrupados en una categoría única (menores de 40 años) para el análisis, dado que la vacunación para las personas entre 39 a 35 años inició en la semana del 10 al 14 de mayo de 2021 siguiendo con los grupos de menor edad en semanas siguientes, cuando a la vez, disminuían los casos y controles del estudio. Esto generó que para el grupo de edad menores de 40 años las estimaciones de la efectividad sean poco precisas (amplios IC95%) por el pequeño tamaño muestral. Se espera que durante este año las coberturas en grupos de edad más jóvenes puedan ser mayores para mejorar estas estimaciones.

Respecto a la efectividad de las vacunas frente a hospitalización por COVID-19, podemos observar que la mayor efectividad corresponde a las personas que recibieron dos dosis refuerzo. Esto se observa en todos los grupos de edad y para todas las vacunas. Frente a la variante circulante en el momento del ingreso es posible observar que, para los periodos de circulación de Lambda-Gamma y Delta, la efectividad más alta la posee el esquema completo con una dosis de refuerzo dado que en ese momento no se encontraba disponible la inmunización con un segundo refuerzo. Esto muestra la importancia del refuerzo en la vacunación, especialmente al ver el análisis por variante, donde se observa que en la segunda mitad del año 2021 con la circulación de la variante Delta, la efectividad de la vacunación con refuerzo fue significativamente mayor a la vacunación completa sin refuerzo. Sin embargo, la efectividad frente a las variantes genómicas debe interpretarse con cautela, especialmente para el primer semestre del año 2021 donde hubo co-circulación de dos variantes y la vigilancia genómica no se realizaba de manera sistemática y representativa, sino que se realizaba a grupos específicos de personas y enfocados en buscar nuevas variantes como lo es en casos importados, severidad inusitada, fallos vacunales, etc. En el año 2022 con la circulación de Ómicron se observa una alta efectividad para la vacunación con dos dosis de refuerzo. A medida que aumentaron las capacidades, se pudo obtener una visión más representativa, ya que se realizaban test y secuenciación a más gente y de forma más sistemática. Actualmente está instaurada una vigilancia genómica con objetivos definidos que permitirán tener mejor análisis a futuro. Al observar la efectividad respecto a los días transcurridos entre la fecha de vacunación y la fecha de inicio de síntomas, es posible observar la disminución de la efectividad tanto por periodo (vacunación reciente, no reciente y tardía) como con el transcurso de los días, demostrando la importancia de continuar el esquema de vacunación con dosis de refuerzo y la significativa disminución del riesgo de hospitalización por Infecciones Respiratorias Agudas Graves. Por último, los refuerzos continúan siendo necesarios para disminuir los riesgos de hospitalización, las efectividades relativas así lo demuestran, observándose una disminución del riesgo sobre un 50% para hospitalizaciones en personas que tienen 1 dosis de refuerzo (tercera dosis) frente a las personas solo con vacunación completa.

Los factores que permitieron realizar este análisis es la temprana integración a la vigilancia IRAG del virus SARS-CoV-2 (desde marzo 2020) obteniendo datos de tendencia, circulación de variantes y la disponibilidad de registros nominales (RNI) de administración de las vacunas utilizadas en el país. Estos datos fueron ingresados en las diferentes plataformas virtuales disponibles para la vigilancia epidemiológica, lo que permitió tener información de calidad de forma oportuna para la toma de decisiones.

Dentro de las limitaciones observadas, se encuentra la alta incidencia de COVID-19 en el 2021, lo que dificultó la obtención de controles (pacientes IRAG con muestra negativa), dado que la mayor cantidad de personas hospitalizadas eran precisamente casos confirmados de COVID-19, situación que fue compensando con el año 2022 donde la mayor cantidad de personas que ingresaron al estudio son controles. Además, en los casos de las vacunas Pfizer, AstraZeneca y Cansino no lograron los tamaños muestrales mínimos nacionales requeridos dado que la utilización de estas vacunas fue limitada, generando efectividades poco precisas en el caso de Pfizer y AstraZeneca, mostrando en el caso de AZ una efectividad mayor con dosis parcial que con otros esquemas, a excepción del esquema completo con dos dosis de refuerzo. Estos datos deben ser interpretados con cautela, no obstante, pueden ser compartidos a las estimaciones regionales REVELAC, mejorando la precisión de los resultados.

Estos resultados obtenidos a través de la plataforma de vigilancia epidemiológica centinela IRAG y con resultados concordantes a otros estudios de mayor magnitud como el estudio de cohorte realizado en Chile (A. Jara et al, 2021), nos permite contar con una plataforma costo efectiva para realizar evaluaciones periódicas de la efectividad, así como ya se realiza para otras vacunas como influenza desde el año 2013, con el fin de orientar y guiar las estrategias de vacunación según el contexto epidemiológica existente.

7. AUTORIA Y COLABORADORES

Este informe ha sido desarrollado por:

María Fernanda Olivares Barraza, Encargada de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile.

Natalia Vergara Mallegas, estadístico, Equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile.

Paula Rodríguez Ferrari, Equipo de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios, apoyo OPS del Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los profesionales de los centros centinela IRAG: Hospital Dr. Ernesto Torres Galdámez (Iquique): Dra. Olga López y Andrés Bugueño. Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar): Miriam Blanco y Karla Rodriguez. Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción): Dra. Marta Werner, Paula Enriquez y Morin Inostroza. Hospital Militar de Santiago (Santiago):Dr. Reinaldo Rosas y

Karen Danke. Hospital San Juan de Dios (Santiago): Camila Cubillos y Alejandra Cespedes. Hospital de Puerto Montt: Constanza Navarro y Camila Bolados. Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Magallanes): Yessica Ovando y Rodrigo Muñoz. Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta): Dr. Pedro Usedo, Ana Bonani y Francisca Irigoyen. Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco): Dr. Adel Jaraba, Tania Sepulveda y Miguel Bahamondes. En el departamento de inmunizaciones Marcela Avendaño. A los profesionales de laboratorios de cada centro centinela: Vinka Araya, Nicole Arrué, Berta Ossandón, Alejandro Ramirez, César Salinas, Iván Rodríguez, Claudio Rodríguez, Paulina Cárcamo y Karin Hueicha.

9. REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. Organización Panamericana de la Salud. Guía operativa para la vigilancia centinela de la infección respiratoria aguda grave (IRAG). Septiembre 2014. <https://www.paho.org/revelac-i/wp-content/uploads/2015/10/2015-cha-guia-operativa-vigilancia-centinela-irag.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud. Red de infecciones respiratorias agudas graves. SARINET. <https://www.sarinet.org/>
4. Organización Panamericana de la Salud. Red para la Evaluación de la Efectividad de la Vacuna en Latinoamérica y el Caribe – influenza, (REVELAC-i). <https://www.paho.org/revelac-i/>
5. Protocolo genérico para la evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna de influenza estacional en América Latina y el Caribe. REVELAC-i. Abril 2018. <https://www.paho.org/revelac-i/wp-content/uploads/2020/08/Protocolo-REVELAC-i-June-2018.pdf>
6. Protocolo genérico para la evaluación multicéntrica de la efectividad de la vacuna de COVID-19 en América Latina y el Caribe. REVELAC-i. <https://www.paho.org/en/documents/revelac-covid-19-generic-protocol-draft>
7. World Health Organization. Maintaining surveillance of influenza and monitoring SARS-CoV-2 – adapting Global Influenza surveillance and Response System (GISRS) and sentinel systems during the COVID-19 pandemic. [https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-\(gisrs\)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic](https://www.who.int/publications/i/item/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-(gisrs)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic)
8. COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalised SARI patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 Generic WHO/Euro protocol. <https://www.who.int/tools/covid-19-vaccine-introduction>

[toolkit#Evaluation%20of%20COVID-19%20vaccine%20introduction](#)

9. World Health Organization. Interim guidance: Evaluation of COVID-19 Vaccine Effectiveness. Interim Guidance. 17 March 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1
10. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos para la vigilancia COVID-19 - 16 de diciembre de 2020. <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19/definiciones-casos-para-vigilancia>
11. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, Pizarro A, Acevedo J, Leo K, Leon F, Sans C, Leighton P, Suárez P, García-Escorza H, Araos R. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):875-884. doi: 10.1056/NEJMoa2107715. Epub 2021Jul 7. PMID: 34233097; PMCID: PMC8279092.